



## Neue Erkenntnisse zur Diagnostik und Management des Gestationsdiabetes

Lehmann, R ; Troendle, A ; Brändle, M

**Abstract:** In der vorliegenden Arbeit werden die physiologischen Grundlagen und die derzeitige Studienlage dargelegt und erläutert, welche zu den neusten diagnostischen Kriterien und Blutzuckerzielwerten geführt haben. Die 6. internationale Workshop-Konferenz über Gestationsdiabetes in Pasadena (2008) hat aufgrund der HAPO-Daten neue diagnostische Kriterien festgelegt, welche am amerikanischen Diabeteskongress 2009 erstmals vorgestellt wurden. Es wird auf ein Screening verzichtet und bei allen schwangeren Frauen wird zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche ein 75 g oraler Glukosetoleranztest durchgeführt. Die neuen diagnostischen Werte sind den alten ADA-Werten sehr ähnlich, mit dem wichtigen Unterschied, dass nur noch ein von den drei Werten beim oGTT (und nicht 2) über dem Schwellenwert sein muss, um die Diagnose stellen zu können. Die Grenzwerte betragen für die Nüchtern Plasmaglukose 5.1 mM, für den 1-Stunden-Wert 10.0 mM und den 2-Stunden-Wert von 8.5 mM. Es ist daher damit zu rechnen, dass die Diagnose etwas häufiger gestellt werden wird, als mit den alten Kriterien. Viel schwieriger ist es, Blutzuckerzielwerte während der Schwangerschaft zu definieren. Dies wird dadurch unterstrichen, dass viele verschiedene Fachgruppen sich auf völlig verschiedene Zielwerte geeinigt haben. Wir schließen uns den Folgerungen der internationalen Diabetes Föderation (IDF) an, wonach - aufgrund des Fehlens von mehreren randomisierten Studien - die Grenzwerte immer etwas arbiträr sind, die Genauigkeit von Blutzucker-Selbstmessung relativ gering ist und, dass deshalb Grenzwerte aufgrund der vorhandenen Evidenz auf gut zu merkende Grenzwerte zu runden sind. Die SGED empfiehlt Nüchtern- und präprandiale Werte von < 5.3 mM und 1-Stunden postprandiale Werte von < 8.0 mM und 2-Stunden postprandiale Werte < 7.0 mM nach Ende des Essens. Im letzten Teil werden die therapeutischen Optionen besprochen. Falls die Zielwerte nicht erreicht werden, müssen ca. 25 % der Frauen mit Gestationsdiabetes medikamentös behandelt werden. Die Regel stellt immer noch die Insulintherapie dar, wobei aber die Studienlage bezüglich dem Einsatz von Metformin und Glibenclamid besprochen wird. = Physiology and current knowledge about gestational diabetes which led to the adoption of new diagnostic criterias and blood glucose target levels during pregnancy by the Swiss Society for Endocrinology and Diabetes are reviewed. The 6th International Workshop Conference on Gestational Diabetes mellitus in Pasadena (2008) defined new diagnostic criteria based on the results of the HAPO-Trial. These criteria were during the ADA congress in New Orleans in 2009 presented. According to the new criteria there is no need for screening, but all pregnant women have to be tested with a 75 g oral glucose tolerance test between the 24th and 28th week of pregnancy. The new diagnostic values are very similar to the ones previously adopted by the ADA with the exception that only one out of three values has to be elevated in order to make the diagnosis of gestational diabetes. Due to this important difference it is very likely that gestational diabetes will be diagnosed more frequently in the future. The diagnostic criteria are: Fasting plasma glucose  $\geq 5.1$  mmol/l, 1-hour value  $\geq 10.0$  mmol/l or 2-hour value  $\geq 8.5$  mmol/l. Based on current knowledge and randomized trials it is much more difficult to define glucose target levels during pregnancy. This difficulty has led to many different recommendations issued by diabetes societies. The Swiss Society of Endocrinology and Diabetes follows the arguments of the International Diabetes Federation (IDF) that self-blood glucose monitoring itself lacks precision and that there are very few randomized trials. Therefore, the target levels have to be easy to remember and might be slightly different in mmol/l or mg/dl. The Swiss Society for Endocrinology and Diabetes adopts the tentative target values of the IDF with fasting plasma glucose values < 5.3 mM and 1- and 2-hour postprandial (after the end of the meal) values of < 8.0 and 7.0 mmol/l, respectively. The last part of

these recommendations deals with the therapeutic options during pregnancy (nutrition, physical exercise and pharmaceutical treatment). If despite lifestyle changes the target values are not met, approximately 25 % of patients have to be treated pharmaceutically. Insulin therapy is still the preferred treatment option, but metformin (and as an exception glibenclamide) can be used, if there are major hurdles for the initiation of insulin therapy.

DOI: <https://doi.org/10.1024/0040-5930.66.10.695>

Other titles: New insights into diagnosis and management of gestational diabetes mellitus: recommendations of the Swiss Society for Endocrinology and Diabetes

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-28365>

Journal Article

Originally published at:

Lehmann, R; Troendle, A; Brändle, M (2009). Neue Erkenntnisse zur Diagnostik und Management des Gestationsdiabetes. *Therapeutische Umschau*, 66(10):695-706.

DOI: <https://doi.org/10.1024/0040-5930.66.10.695>

<sup>1</sup>Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung, Universitätsspital Zürich, <sup>2</sup>Endokrinologie/Diabetologie Spital Netz Bern Tiefenau, <sup>3</sup>Endokrinologie/Diabetologie, Kantonsspital St. Gallen

Roger Lehmann<sup>1</sup>, A. Troendle<sup>2</sup>, M. Brändle<sup>3</sup> für die SGED

# Neue Erkenntnisse zur Diagnostik und Management des Gestationsdiabetes

## Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED)

*In der vorliegenden Arbeit werden die physiologischen Grundlagen und die derzeitige Studienlage dargelegt und erläutert, welche zu den neusten diagnostischen Kriterien und Blutzuckerzielwerten geführt haben.*

*Die 6. internationale Workshop-Konferenz über Gestationsdiabetes in Pasadena (2008) hat aufgrund der HAPO-Daten neue diagnostische Kriterien festgelegt, welche am amerikanischen Diabeteskongress 2009 erstmals vorgestellt wurden. Es wird auf ein Screening verzichtet und bei allen schwangeren Frauen wird zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche ein 75 g oraler Glukosetoleranztest durchgeführt. Die neuen diagnostischen Werte sind den alten ADA-Werten sehr ähnlich, mit dem wichtigen Unterschied, dass nur noch ein von den drei Werten beim oGTT (und nicht  $\geq 2$ ) über dem Schwellenwert sein muss, um die Diagnose stellen zu können. Die Grenzwerte betragen für die Nüchtern Plasmaglukose  $\geq 5.1$  mM, für den 1-Stunden-Wert  $\geq 10.0$  mM und den 2-Stunden-Wert von  $\geq 8.5$  mM. Es ist daher damit zu rechnen, dass die Diagnose etwas häufiger gestellt werden wird, als mit den alten Kriterien.*

*Viel schwieriger ist es Blutzuckerzielwerte während der Schwangerschaft zu definieren. Dies wird dadurch unterstrichen, dass viele verschiedene Fachgruppen sich auf völlig verschiedene Zielwerte geeinigt haben. Wir schließen uns den Folgerungen der internationalen Diabetes Föderation (IDF) an wonach – aufgrund des Fehlens von mehreren randomisierten Studien – die Grenzwerte immer etwas arbiträr sind, die Genauigkeit von Blutzucker-Selbstmessung relativ gering ist und, dass deshalb Grenzwerte aufgrund der vorhandenen Evidenz auf gut zu merkende Grenzwerte zu runden sind. Die SGED empfiehlt Nüchtern- und präprandiale Werte von  $< 5.3$  mM und 1-Stunden postprandiale Werte von  $< 8.0$  mM und 2-Stunden postprandiale Werte  $< 7.0$  mM nach Ende des Essens.*

*Im letzten Teil werden die therapeutischen Optionen besprochen. Falls die Zielwerte nicht erreicht werden, müssen ca. 25 % der Frauen mit Gestationsdiabetes medikamentös behandelt werden. Die Regel stellt immer noch die Insulintherapie dar, wobei aber die Studienlage bezüglich dem Einsatz von Metformin und Glibenclamid besprochen wird.*

nicht einfachere Interpretation des Nutzens und der diagnostischen Kriterien des Gestationsdiabetes ermöglichen.

### Pathophysiologie, Häufigkeit und perinatale Komplikationen

Im Jahre 2005, anlässlich der 5. internationalen Workshop-Konferenz in Chicago, wurden die Pathophysiologie, Epidemiologie, perinatalen Komplikationen und möglichen Implikationen des GDM für Mutter und Kind ausführlich behandelt und im folgenden Abschnitt kurz zusammengefasst. Der GDM ist eine häufige medizinische Komplikation und metabolische Störung während der Schwangerschaft, welche bei ca. 5–10% aller Schwangeren auftritt, abhängig von der ethnischen Herkunft und von den verwendeten Diagnosekriterien. Er umfasst verschiedene Schweregrade einer Glukoseintoleranz, welche von asymptomatisch bis nur knapp außerhalb der Norm liegend bis zum manifesten Diabetes reicht. In den letzten Jahrzehnten nahm die Inzidenz von Adipositas und Diabetes global stark zu. Auch beim GDM gab es eine disproportionale Zunahme vor allem bei jüngeren Frauen. Die Ursachen dafür sind mannigfaltig. Neben der steigenden Prävalenz von Übergewicht und Adipositas (reduzierte Aktivität und vermehrte Kalorienzufuhr) könnte ein weiterer Faktor das verbesserte Überleben von weiblichen Kindern mit extremem Unter- oder Übergewicht sein, welche im späteren Leben eine veränderte Insulinwirkung und/oder Insulinsekretion aufweisen, welche sie zum Entwickeln eines GDM prädisponieren. Das Geburtsgewicht gilt als wichtiger Faktor bei der Ermittlung des GDM und des späteren Diabetes-Risikos [2–4].

Die Identifikation und das intensive Management von GDM sind mit einer Abnahme von Mortalität und Morbidität assoziiert. Mit einer adäquaten

## Einführung/Hintergrund

### Definition

Der Schwangerschaftsdiabetes oder Gestationsdiabetes (GDM) ist einer von vier Diabetes Haupttypen, welche von der amerikanischen Diabetesgesellschaft (ADA) [1] und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) folgendermaßen definiert wurden: Glukoseintoleranz, welche erstmals während der Schwangerschaft ent-

deckt wird. Er schließt die Möglichkeit einer bereits vor der Schwangerschaft bestehenden Glukoseintoleranz oder eines Diabetes mellitus aber nicht aus. Während bei der Definition Einigkeit herrscht ist dies bei der Diagnostik des Gestationsdiabetes nicht der Fall und nahezu jedes Land verwendet etwas abweichende Kriterien. In den letzten drei Jahren wurden einige richtungsweisende Studien veröffentlicht, welche eine differenzierte, wenn auch

**Tabelle 1** Zweistufiges Screening für Schwangerschaftsdiabetes bis 2009

Test	normal	Pathologisch (Bestätigung mit weiterem Test)
Nüchternblut- zucker (Plasma)	< 4.8 mmol/l ( < 86 mg/dl)	≥ 4.8 mmol/l ( ≥ 86 mg/dl)
Blutzucker 1 Stunde nach 50 g Glukose	< 7.0 mmol/l ( < 126 mg/dl)	≥ 7.0 mmol/l ( ≥ 126 mg/dl)

Therapie ist das Risiko eines intrauterinen Fruchttodes nicht höher als bei der Allgemeinbevölkerung. Die Morbidität hingegen kann erhöht sein, insbesondere weil die optimale intrauterine Umgebung nicht bekannt ist und noch keine adäquaten Interventionen implementiert wurden [2]. Auf das exzessive fötale Wachstum richtet sich das Hauptaugenmerk bei den perinatalen Komplikationen. Als Hauptursache wird die mütterliche Hyperglykämie und übermäßige Gewichtszunahme angesehen. Die Hyperglykämie führt über einen fötalen Hyperinsulinismus zu einer Gewichtszunahme des Föten. Weitere Faktoren für die übermäßige fötale Gewichtszunahme sind exzessive Zufuhr von Aminosäuren und Lipiden, spezifischen Wachstumsfaktoren, plazentäre Funktion und fötales Ansprechen auf ein entsprechendes Nahrungsangebot. Das fötale Wachstum wird mit Ultraschall monitorisiert und eine Diabetes-assoziierte Makrosomie ist durch ein disproportionales Ansteigen des Bauchumfanges charakterisiert. Die Makrosomie wird unterschiedlich definiert (Geburtsgewicht > 4000–4500 g) und ist assoziiert mit Geburtstrauma (z.B. Schulterdystokie, Plexusparese) und wahrscheinlich lebenslang erhöhtem Risiko für Glukoseintoleranz oder Adipositas beim Kind. Andere Komplikationen sind: postpartale Hypoglykämie, Atemnotsyndrom, Polyzythämie, Hyperbilirubinämie, Hypokalzämie und schlechtes Trinken [2]. Bezüglich der Mutter sind

die Daten vor allem in Bezug auf ein erhöhtes Präeklampsie-Risiko überzeugend [5], während die Assoziation mit einer arteriellen Hypertonie eher umstritten ist. Man beobachtet auch eine erhöhte Sektiorate, wobei diese zum Teil darauf beruht, dass Patientinnen mit Gestationsdiabetes oder Diabetes als Risikopatienten betrachtet werden, ein Geburtstrauma verhindert werden möchte und deshalb die Sektio vermehrt durchgeführt wird. Postpartal verschwindet die diabetische Stoffwechsellaage fast immer. Innerhalb der ersten 10 Jahre nach Schwangerschaft steigt die Diabetesinzidenz linear an und bei 25–50 % der Frauen mit einem GDM tritt bei längerem Follow-up ein Diabetes mellitus Typ 2 auf [6]. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die zunehmende Glukoseintoleranz mit einem allmählichen Anstieg der mütterlichen und kindlichen Komplikationen assoziiert ist [7, 8]. Der GDM ist im Allgemeinen nicht mit einer erhöhten Fehlbildungsrate assoziiert, vor allem wenn die Diagnose typischerweise in der 2. Hälfte der Schwangerschaft gestellt wird. Falls die Diagnose aber in der Frühschwangerschaft mit einer Nüchternplasmaglukose > 6.7 mM [9, 10] oder einem HbA1c > 7.0 % gestellt wird, entspricht dies wahrscheinlich eher einem vorbestehenden Diabetes mellitus Typ 2. In dieser Gruppe ist die Anomalierate höher als in der Allgemeinbevölkerung. Ab einem HbA1c von 8.3 % steigt das Risiko für spontane Aborte und bei einem

HbA1c > 9.8 % das Risiko für kindliche Missbildungen stark an [11].

Eine kürzlich durchgeführte randomisierte Studie (ACHOIS) zeigte eine tiefere Eklampsierate und eine verbesserte mütterliche Gesundheit inkl. weniger Depression nach der Geburt in der Interventionsgruppe, aber eine höhere Rate von frühzeitiger Geburtseinleitung [12].

Da die ersten Resultate der Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Studie für 2008 erwartet wurden und erstmals am Amerikanischen Diabeteskongress in San Francisco vorgestellt und 2009 publiziert wurden, hat man sich an dieser Workshop-Konferenz im Jahre 2005 noch nicht mit neuen Kriterien für die Diagnose auseinandergesetzt [2], sondern dies auf die 6. Internationale Workshop-Konferenz verschoben, welche im Juni 2008 in Pasadena stattfand. In der Zwischenzeit fand im März 2009 ein Folgemeeting in Sorrento, Italien statt, dessen Resultate an der ADA 2009 zur Vernehmlassung vorgestellt wurden und wo man sich auf diagnostische Grenzwerte geeinigt und sich gegen eine zweistufige Diagnostik ausgesprochen hat.

Der Einfachheit halber soll auf ein Screening verzichtet werden und generell zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche der 75 g orale Glukosetoleranztest über 2 Stunden durchgeführt werden.

### Ersatz bisheriger Screeningmethoden auf GDM durch den 75 g OGTT

#### Risikofaktoren

Ältere, übergewichtige (Body mass index > 25 kg/m<sup>2</sup>) Frauen, Frauen mit einem vorausgegangenen Schwangerschaftsdiabetes oder nach Geburt eines großen Kindes (> 4.0 kg) und Frauen aus bestimmten ethnischen Gruppen

(Asien, Lateinamerika, ...), familiärer Diabetesbelastung, St.n. geburtshilflichen Komplikationen, mit abnormem Geburtsgewicht oder mit dem polyzystischen Ovarsyndrom (PCOS) haben ein erhöhtes Risiko für einen Schwangerschaftsdiabetes [2].

Während Frauen mit einem oder mehreren der oben genannten Risikofaktoren ein stark erhöhtes Risiko haben, einen Schwangerschaftsdiabetes zu entwickeln, sind junge Frauen (< 25 Jahren), mit normalem Gewicht vor Schwangerschaft und normalem Geburtsgewicht, welche nicht aus einer ethnischen Risikopopulation abstammen, eine negative Familienanamnese für Diabetes, eine normale Glukosehämoeostase und keine vorangegangenen geburtshilflichen Komplikationen aufweisen, einem sehr geringen Risiko ausgesetzt. Diese Gruppe müsste daher eigentlich nicht auf das Vorliegen eines Gestationsdiabetes untersucht werden. Weil diese Gruppe in der Schweiz aber eher klein ist, wird der Einfachheit halber empfohlen, alle Frauen zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche zu testen. Risikopersonen sollten entsprechend früher, bei der ersten

Schwangerschaftskontrolle getestet werden. Bei negativem Befund soll der Test zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche wiederholt werden. 30–50 % aller Schwangeren mit einem Gestationsdiabetes haben keinen der oben genannten Risikofaktoren. Deshalb muss der Schwangerschaftsdiabetes gesucht werden. Bisherige Screeninguntersuchung der 50 g orale Glukosebelastungstest und die Nüchtern-Plasmaglukose wurden ersetzt durch den 75 g oGTT bei allen Frauen. Der Vollständigkeit halber sollen Vor- und Nachteile dieser beiden bisherigen Screening-Tests kurz erläutert werden.

#### 50 g oraler Glukosebelastungstest

Viele Jahre bewährte sich die orale Belastung mit 50g Glukose *unabhängig* von einer vorausgegangenen Mahlzeit als Screeningtest, welcher auch in der ACHOIS Studie angewandt wurde [1, 12]. Eine Stunde nach Einnahme von 50 g Glukose wird die Plasmaglukose bestimmt. Allgemein wird ein Schwellenwert von 7.8 mmol/l angegeben, welcher jedoch nur eine *Sensitivität von 79 %* aufweist. Eigene Untersuchungen

am Universitätsspital Zürich [13] haben gezeigt, dass eine innerhalb der vorgängigen zwei Stunden eingenommenen Mahlzeit die Sensitivität dieses Tests sogar noch weiter absenkt (59 %). Um die Sensitivität zu erhöhen, empfehlen wir deshalb einen Plasmaglukose-Schwellenwert von 7.0 mmol/l und eine vorausgegangene Nahrungskarenz von mindestens 2 Stunden. Damit konnte die Sensitivität auf über 90 % erhöht werden [13].

#### Nüchternplasmaglukose

Neuere Studien haben gezeigt, dass auch die Nüchternplasmaglukose (NPG) als Screening verwendet werden konnte. Diese, bei Frauen mit unterschiedlichem ethnischen Hintergrund (Brasilien, West-Küste USA, Arabien) durchgeführten Studien, zeigten eine sehr gute Übereinstimmung untereinander, wobei der Schwellenwert zwischen 4.7 bis 5.3 mmol/l lag [14]. Diese Schwellenwerte decken sich auch mit dem Schwellenwert von 4.8 mmol/l, der am USZ ermittelt wurde [13]. Aufgrund einer wesentlich besseren Sensitivität und Spezifität wurde am USZ in den letz-

**Tabelle 2** Diagnostik des Gestationsdiabetes mit WHO, ADA, oder den neusten Empfehlungen der 6. internationalen Konsensuskonferenz über Gestationsdiabetes (2008/2009)

Zeitpunkt	WHO (75 g Glukose)	ADA Kriterien <sup>*</sup> (75/100 g Glukose)	6. intern. Konsensuskonferenz (beruhend auf HAPO-Daten) (75 g Glukose)
<b>Nüchtern</b>		≥ 5.3 mmol/l (95 mg/dl)	≥ 5.1 mmol/l (≥ 92 mg/dl)
<b>1 Stunde</b> (nach oraler Glukosebelastung)		≥ 10.0 mmol/l (180 mg/dl)	≥ 10.0 mmol/l (≥180 mg/dl)
<b>2 Stunden</b> (nach oraler Glukosebelastung)	7.8 mmol/l (140 mg/dl)	≥ 8.6 mmol/l (155/mg/dl)	≥ 8.5 mmol/l (≥158 mg/dl)
<b>3 Stunden</b> (nach oraler Glukosebelastung)		≥ 7.8 mmol/l (140 mg/dl)	

<sup>\*</sup> der Gestationsdiabetes wird aufgrund der von Coustan und Carpenter adaptierten Grenzwerte diagnostiziert, wenn zwei oder mehr Werte den Schwellenwert erreichen beziehungsweise überschreiten



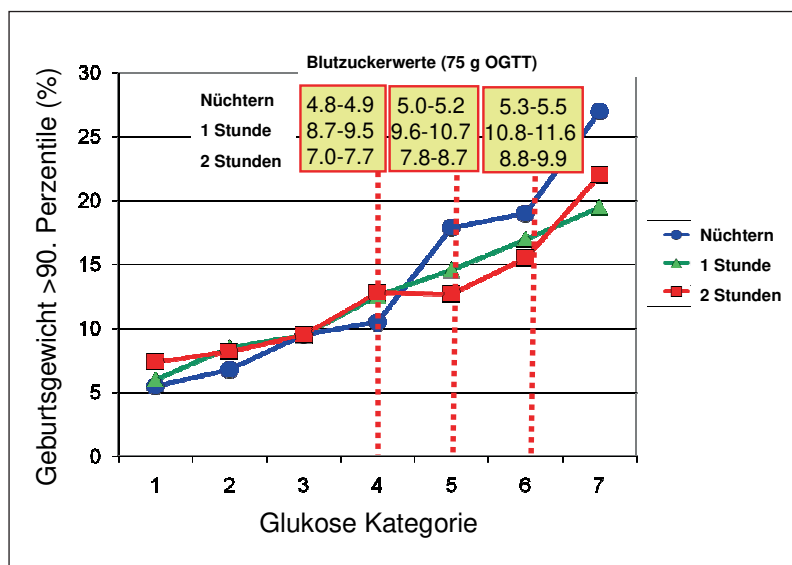
ten 10 Jahren anstelle vom 50 g oralen Glukosebelastungstest ein universelles Screening mit einem NPG Schwellenwert von  $\geq 4.8$  mmol/l zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche angewandt (Sensitivität von 81 % und Spezifität von 76 %). In der Frühschwangerschaft wurde dieser Screening-Test hingegen noch nicht validiert. Bisher wurde vorgeschlagen, dass falls der NPG-Wert  $\geq 4.8$  mmol/l liegt, direkt ein diagnostischer OGTT mit 75 g Glukose durchgeführt werden soll [13]. Mit diesem Vorgehen müssten 70 % der Schwangeren keinem Belastungstest unterzogen werden [13].

#### Generelle Testung mit einem 75 g OGTT bei allen Schwangeren zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche

Gemäß den Empfehlungen der 6. internationalen Konsensuskonferenz für Gestationsdiabetes muss bei allen Schwangeren ein 75 g oGTT zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden, bei erhöhtem Risiko auf Gestationsdiabetes bereits ab der 12. Schwangerschaftswoche. Falls das Screening auf Gestationsdiabetes vor der 24. Schwangerschaftswoche negativ ausfällt, sollte der OGTT zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche noch einmal wiederholt

werden. Mit den neuen Kriterien ist bei einer Nüchternplasmaglukose  $\geq 5.1$  mM die Diagnose Gestationsdiabetes gesichert. Dies ist bei 52 % der schwangeren Frauen mit Gestationsdiabetes der Fall. Falls eine Nüchternplasmaglukose  $\geq 5.1$  mM direkt bestimmt werden kann, kann auf den 75 g OGTT verzichtet werden. Um die restlichen 48 % der Schwangeren mit einem Gestationsdiabetes zu diagnostizieren muss bei 92 % der Schwangeren ein 75 g oGTT durchgeführt werden (Tab. 2).

#### Diagnose des Gestationsdiabetes



**Abbildung 1** Diagnose Gestationsdiabetes, falls 1 Wert über folgenden Grenzwerten:

**NPG**  $\geq 5.1$  mM  
**1 h Wert**  $\geq 10.0$  mM und  
**2 h Wert**  $\geq 8.5$  mM

Geburtsgewicht aufgrund der verschiedenen Glukosekategorien. Die Bereiche für die Nüchtern Plasmaglukose, den 1 und 2 Stunden nach einem oralen Glukosetoleranztest der HAPO Studie [16] sind dargestellt. Die neu vorgeschlagenen diagnostischen Werte der 6. internationalen Konsensus Konferenz über Gestationsdiabetes und der SGED definieren die 3 Blutzuckerwerte innerhalb der 5. Glukosekategorie als diagnostisch (NPG  $\geq 5.1$ , 1 h Wert  $\geq 10.0$  und 2 h Wert  $\geq 8.5$  mM). Diese Grenzwerte sind weitgehend mit den älteren Kriterien der ADA identisch, mit der Ausnahme, dass nur 1 Test pathologisch sein muss (und nicht 2 oder mehr), um die Diagnose Gestationsdiabetes stellen zu können.

Nüchtern- und postprandiale Blutzuckerwerte sind normalerweise in der frühen Schwangerschaft (erstes Trimester und erste Hälfte des 2. Trimesters) um ca. 0.5 mmol/l tiefer (4.4 mmol/l) als bei nichtschwangeren Frauen (4.9 mmol/l). Mit zunehmender Schwangerschaftsdauer vor allem ab dem 3.-4. Monat steigen die Konzentrationen vieler Hormone, welche die Insulinsensitivität reduzieren, an (Human Placental Lactogen, Progesteron, Cortisol, etc). Erhöhte Nüchtern- oder postprandiale Blutzuckerwerte in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft deuten auf einen vorbestehenden Diabetes hin.

Entsprechend gelten für den Schwangerschaftsdiabetes andere Diagnosekriterien als für die restlichen Diabeteskategorien. Die Diagnose des Schwangerschaftsdiabetes wurde bis anhin mit einem Glukosebelastungstest (oraler Glukosetoleranztest: 75 oder 100 g) gestellt. Im Gegensatz zu den neuen diagnostischen Kriterien ausserhalb der Schwangerschaft, welche von der ADA und von der WHO festgelegt wurden, gibt es keinen allgemeinen Konsens bezüglich Diagnostik- und Screening-Kriterien beim GDM.

Die HAPO-Studie, an welcher über 25'000 Frauen aus vier Kontinenten teilnahmen, setzte sich zum Ziel, anhand einer genauen Geburts- und Datenanalyse die besten Kriterien zur Diagnose eines Gestationsdiabetes zu stellen [16]. Eingeschlossen wurden Frauen, die anlässlich des zwischen der 24. – 32. (28.) Schwangerschaftswoche durchgeführten oralen Glukosetoleranztestes (75 g) eine Nüchternplasmaglukose  $< 5.8$  mM und eine 2 Stunden Plasmaglukose  $< 11.1$  mM aufwiesen. Falls in der 32. Schwangerschaftswoche ein Gelegenheitszucker nicht  $\geq 8.9$  mM oder  $< 2.8$  mM betrug, wurden diese Frauen bis zur Geburt beobachtet (23'316). Die während dem OGTT gemessenen Glukosewerte wurden in sieben Kategorien aufgeteilt und es wurde analysiert, wieviele Neugeborene ein hohes Geburtsgewicht ( $> 90$ . Perzentile) hatten, per Kaiserschnitt entbunden wurden, oder eine klinische Hypoglykämie oder einen Hyperinsulinismus ( $> 90$ . Perzentile) hatten. Diese Analyse ergab, dass sowohl bei der Nüchternglukose, als auch beim 1 und 2 Stunden-Glukosewert kein Schwellenwert existiert, sondern, dass bei allen Glukosewerten ein kontinuierlicher Anstieg der Komplikationen mit steigender Glukose zu beobachten war (Abb. 1). Aufgrund der erhobenen Glukosewerte im OGTT in der HAPO-Kohorte zeigte sich, dass anhand der bisherigen WHO Kriterien (2 Stundenwert  $\geq 7.8$  mM)  $\sim 11.4\%$ , mit den ADA Richtlinien  $\sim 9\%$  und mit einer Nüchternplasmaglukose  $\geq 4.8$  mM (Grenzwert für Screening nach GDM)  $\sim 25\%$  einen Gestationsdiabetes hätten. Weil die Risikozunahme kontinuierlich und nicht dichotom ist, ist es schwierig, einen einzigen international gültigen Grenzwert für die Diagnose des GDM festzulegen (Abb. 1).

Da in der HAPO Studie die 1 und 2 Stunden Plasmaglukose-Werte nach oralem Glukosetoleranztest der Nüch-



**Abbildung 2** Piktogramm, welches am Universitätsspital Zürich verwendet wird (Prof. Roland Zimmermann), um bei sprachlichen Schwierigkeiten, den Nüchternzustand beim OGTT zu erreichen.

ternplasmaglukose in Bezug auf die Voraussage von perinatalen Risiken nicht überlegen waren, ist es vertretbar alle 3 Werte zur Diagnosestellung zu verwenden. Die 6. internationale Workshop Konferenz für Gestationsdiabetes konnte nach nochmaliger Analyse der Daten zeigen, dass sich die Kurven der zu kleinen Kinder und diejenige der makrosomen Kinder bei der 3. Glukosekategorie, d.h. Nüchternplasmaglukose  $< 4.8$  mM, 1-Stunden-Wert  $< 8.7$  mM und 2-Stunden-Wert  $< 7.0$  mM (Abb. 1) überschneiden und dass bei den festgelegten Grenzwerten für die Diagnose des Gestationsdiabetes mit einem 75 g OGTT (NPG  $\geq 5.1$  mM, 1 h Werte  $\geq 10.0$  mM und 2 h Werte  $\geq 8.5$  mM) das Risiko für Makrosomie 75% höher ist. Die schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie hat sich deshalb entschlossen, sich diesen diagnostischen Kriterien anzuschließen (Tab. 2), weil ein Stufenschema mit unterschiedlichen diagnostischen Werten und Interven-

tionen in der Praxis zu kompliziert und kaum durchführbar wäre. Im Unterschied zu früher reicht ein Blutzuckerwert aus (nicht  $\geq 2$ ), welcher diese Grenzwerte überschreitet, um die Diagnose zu stellen. Es ist deshalb anzunehmen, dass dadurch bei etwas mehr Frauen ein Gestationsdiabetes diagnostiziert werden wird als bis anhin.

Ausgehend von den Patientencharakteristika der HAPO Studie haben 16.1% aller schwangeren Frauen einen Gestationsdiabetes, wobei mit einer Nüchternplasmaglukose  $\geq 5.1$  mM 52% der Patienten mit GDM (total 8.3% aller Frauen) erfasst werden. Ohne 1- und 2-Stunden-Wert werden folglich 48% der Patientinnen mit GDM (total 7.8% aller Frauen) nicht erfasst. Mit dem zusätzlichen 1-Stunden-Wert  $\geq 10.0$  mM, den 9% aller Frauen aufweisen, werden zusätzlich zum Nüchternblutzucker nochmals 35% entdeckt (total 5.7% aller Frauen) und mit dem 2-Stunden-Wert  $\geq 8.5$  mM werden die

restlichen 13 % erfasst (total 2.1 % aller Frauen). Falls aus logistischen Gründen der 2-Stunden-Wert nicht bestimmt werden kann, würde demnach mit der Nüchternplasmaglukose und dem 1-Stunden-Wert zusammen 87 % aller Fälle mit Gestationsdiabetes entdeckt werden. Falls die Nüchternplasmaglukose sofort bestimmt werden könnte, müsste man basierend auf der GDM Inzidenz der HAPO-Studie bei circa 8.3 % keinen OGTT machen, weil der Nüchternwert bereits diagnostisch wäre.

An dieser Stelle ist es sehr wichtig anzumerken, dass *venöses Plasma für die Diagnostik* verwendet werden soll und dass Patienten-Blutzuckergeräte viel zu ungenau für die Diagnostik sind. Für die Bestimmung der venösen Plasmawerte sollte man deshalb *Laborgeräte verwenden*. Als einziges portables Gerät weist Hemocue® eine genügende Genauigkeit auf. Wichtig ist auch, dass Patienten darauf aufmerksam gemacht werden, völlig nüchtern zum OGTT zu erscheinen. Bei sprachlichen Schwierigkeiten ist es von Vorteil mit Piktogrammen (Abb. 2) zu arbeiten (zum Beispiel Wasser erlaubt, Fruchtsäfte und Süßgetränke hingegen nicht).

## Therapieziele

### 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft

Da das fötale Pankreas ab der 11. bis 15. Schwangerschaftswoche mit der Insulinproduktion beginnt, und ab der 20. Schwangerschaftswoche auf erhöhte Blutzuckerspiegel reagiert, sollten spätestens ab dem 5. Schwangerschaftsmonat starke Blutzuckerschwankungen bei der Mutter vermieden werden. Erhöhte mütterliche Blutzuckerspiegel führen zu einer vermehrten fötalen Insulinausschüttung, welche für das kindliche Übergewicht und typischen Fettpolster (Makrosomie) verantwortlich ist. Es gilt aber

festzuhalten, dass eine schlechte Blutzuckereinstellung nicht die einzige Ursache für eine Makrosomie ist. Das Übergewicht der Mutter, hohe mütterliche Aminosäuren- und Triglyzeridspiegel [2] sind ebenfalls wichtige Risikofaktoren für eine Makrosomie. Das exzessive Wachstum des Föten beim Vorliegen eines Gestationsdiabetes resultiert aus vielfältigen metabolischen Störungen der Mutter, auf welche sich unterschiedliche fötale Reaktionsweisen aufpfropfen. Die Häufigkeit von Makrosomie beim Gestationsdiabetes ist eindeutig höher als bei Schwangerschaften mit einer normalen Glukosehomöostase, aber es sind nur ca. 20–30 % aller Kinder betroffen, deren Mutter einen Gestationsdiabetes hatte [2].

### Blutzuckerzielwerte

Obwohl wir wissen, dass bereits milde Formen eines GDM zu einer erhöhten perinatalen Morbidität führen können und eine adäquate Therapie diese Morbidität reduzieren kann [8, 12], gibt es bis jetzt keine einheitliche Empfehlungen zu den Blutzucker-Zielwerten, die während der Therapie des GDM eingehalten werden sollten. Prinzipiell sollten die Blutzucker-Grenzwerte einerseits nicht zu hoch angesetzt werden, damit das Risiko einer Makrosomie möglichst klein ist, aber andererseits sollten die Grenzwerte auch nicht zu tief gewählt werden, damit nicht vermehrt Kinder mit zu tiefem Geburtsgewicht geboren werden (small for gestational age = SGA). Bereits vor knapp 20 Jahren konnte gezeigt werden, dass der optimale Bereich für die mittleren Blutzuckerwerte (Vollblut) zwischen 4.8 mM und 5.8 mM liegen sollte, um das Risiko einer Makrosomie und SGA möglichst klein zu halten [17].

Bei der Festlegung von Zielwerten sind auch die physiologischen Blutzuckerverläufe zu berücksichtigen, welche in einer Studie, bei 57 Frauen

mit einem normalem 50 g Screening-Test (< 7.2 mM) nach der 20. Schwangerschaftswoche anhand von kontinuierlicher Glukosemessung erhoben wurden. 67 % der Frauen ( $\pm 1$  SD) hatten eine Nüchtern Plasmaglukose zwischen 3.5 bis 4.9 mM, einen 1 Stunden postprandialen Werte zwischen 5.1 und 6.5 mM und einen 2 Stunden postprandialen Wert zwischen 4.8 bis 6.0 mM. Die maximalen postprandialen Blutzuckerwerte wurden bei normalgewichtigen Schwangeren nach ca. 70 Minuten erreicht und bei Übergewichtigen bei ca. 90 Minuten mit Werten von 5.0–6.8 mM bei den Normalgewichtigen und mit Werten zwischen 6.1–7.0 mM bei den übergewichtigen Frauen [18].

Als komplizierende Faktoren zur Festlegung von einheitlichen Blutzucker-Zielwerten sind unterschiedliche Messzeitpunkte (nüchtern, präprandial, postprandial, mittlere Blutzucker-Werte) und verschiedene Messmethoden (venöse Blutentnahmen, Blutzucker-Selbstmessung aus Vollblut, plasmareferenzierte Blutzucker-Selbstmessung) zu nennen. Aus diesen Gründen variieren auch die Empfehlungen der verschiedensten Fachgesellschaften stark (Tab. 3).

Die überzeugendsten Resultate zur Reduktion der perinatalen Morbidität und Makrosomie stammen aus zwei randomisierten kontrollierten Studien, welche eine Therapieintensivierung vom Überschreiten von Blutzucker-Grenzwerten abhängig machten. In der ACHOIS Studie wurden die Blutzucker-Zielwerte nüchtern und präprandial < 5.5 mM und 2 Stunden postprandial < 7.0 mM festgelegt [12]. Lagen zwei kapilläre Blutzucker-Werte innerhalb von zwei Wochen über diesen Zielwerten wurde mit einer Insulintherapie begonnen. In der bereits etwas älteren Studie von *De Veciana et al.* wurden Frauen mit GDM in zwei Gruppen mit unterschiedlichen Blutzucker-Zielwerten randomisiert [19]. In der ersten



**Tabelle 3** Bisherige Empfehlungen der Zielblutzuckerwerte von verschiedenen Fachgesellschaften

	5th International Workshop 2005 (Plasma)	ACOG 2001 (Plasma)	ADA 2004 (Plasma)	NICE 2009 (Plasma)	CADA 2008 (Plasma)
<b>Präprandial/ Nüchtern</b>	≤ 5,0–5.5	≤ 5,3	≤ 5,8	3.5–5.9	3.8–5.2
<b>1 Std. postprandial</b>	≤ 7,8	< 7,2–7,8	≤ 8,6	< 7.8	5.5–7.7
<b>2 Std. postprandial</b>	≤ 6,7–7.1	≤ 6,7	≤ 7,2	< 7.2	5.0–6.6

Blutzuckerwerte in mM

Gruppe mussten die Nüchtern-Blutzucker-Zielwerte zwischen 3.3 bis 5.0 mM und die präprandialen Blutzuckerwerte zwischen 3.3–5.9 mM liegen; in der zweiten Gruppe mussten die postprandialen 1-Stunden-Blutzucker-Werte unter 7.8 mmol/l liegen. Dabei konnte gezeigt werden, dass mit der Einhaltung der postprandialen Zielwerte nicht nur das erreichte HbA1c signifikant tiefer war, sondern die Kinder signifikant weniger schwer und makrosom waren und auch weniger postpartale Hypoglykämien vorkamen.

Das Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project zeigte, dass bei unbehandelten Nüchternplasmaglukosewerten von 5.3–5.8 mM die Makrosomierate im Vergleich zu behandelten Patientinnen mit Gestationsdiabetes fast doppelt so hoch war (25.7 vs. 13.7 %). Ab einem Nüchternblutzucker von 5.8 mM steigt zudem das Risiko von fötalen Todesfällen in den letzten Schwangerschaftswochen stark an [7]. Ein kürzlich durchgeführter NIH Trial, welcher in Kürze im NEJM publiziert werden wird, randomisierte Frauen mit einer NPG von < 5.3 mM und einem 1-Stunden-Wert nach oGTT > 10 mM und einem 2 h Wert < 8.6 mM zu Therapie und Kontrollgruppe. Die Makrosomierate lag in der Therapiegruppe mit 7.1 % deutlich tiefer als in der Kontrollgruppe mit 14.5 %. Viele Fachge-

sellschaften haben verschieden Blutzuckerzielwerte während der Schwangerschaft definiert (Tab. 3). Da diese Zielwerte etwas arbiträr sind, randomisierte Studien weitgehend fehlen und die Blutzuckerselbstmessung eine relativ hohe Ungenauigkeit aufweist, sollten Zielwerte einfach zu merken sein. Aufgrund der normalen Blutzuckerwerte während der Schwangerschaft [18] und der von der internationalen Diabetes Föderation (IDF) 2009 zur Vernehmlassung publizierten Grenzwerte schlagen wir für die Schweiz die in Tabelle 4 zusammengefassten Blutzucker-Zielwerte vor.

Da die Variation des Nüchternblutzuckers wesentlich kleiner als diejenige

des postprandialen Blutzuckers ist (6.4 vs. 16.7 %), ist der Blutzuckerzielwert im Nüchternzustand mit < 5.3 mM etwas tiefer angesetzt als der vom IDF in mmol/l vorgeschlagene Wert von 5.5 mmol/l, entspricht aber genau dem IDF Wert in mg/dl von 95 mg/dl und der NPG im NIH Trial. Die Zielwerte der postprandialen 1- und 2-Stunden-Plasmawerte liegen bei 8.0 resp. 7.0 mmol/l und damit oberhalb von zwei Standarddeviationen der normalen Blutzuckerwerte, welche mit CGMS gemessen wurden (7.2 mM (1 Stunde) und 6.6 mM (2 Stunden) [18]. Die älteren Studien von Coombs [20] und Jovanovic [21] zeigten einen optimalen Bereich des 1-Stunden-Wertes von 7.3–7.8 mM und

**Tabelle 4** Neue Empfehlungen der Zielblutzuckerwerte während der Schwangerschaft der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie 2009

	Empfehlungen der SGED 2009 (Plasmareferenzierte gerundete Zielwerte)
<b>Präprandial/ Nüchtern</b>	≤ 5.3 mM (95 mg/dl)
<b>1 Std. postprandial *</b>	≤ 8.0 mM (145 mg/dl)
<b>2 Std. postprandial *</b>	≤ 7.0 mM (125 mg/dl)

\* Blutzucker-Messung erfolgt 1 resp. 2 Stunden nach Ende des Essens

des 2-Stunden-Wertes von  $< 6.7$  mM. Schließlich hat die einzige randomisierte Outcome Studie, die Achois-Studie, einen 2-Stunden-Wert von  $< 7.0$  mM verwendet [12]. Ob diese Blutzucker-Zielwerte (Tab. 4) allenfalls noch tiefer gewählt werden sollten, muss in zukünftigen randomisierten kontrollierten Studien untersucht werden. Es muss jedoch unbedingt auch das Verhältnis zwischen Nutzen (geringere perinatale Morbidität, Makrosomie etc.) und Risiko (mütterliche Hypoglykämien, Untergewicht des Kindes) berücksichtigt werden.

### Therapie bei Gestationsdiabetes

Es stehen drei Behandlungsstrategien zur Verfügung:

1. **Ernährung:** Es werden die Prinzipien einer gesunden Ernährung instruiert, wobei bei Übergewicht eine leichte Kalorienreduktion empfohlen wird und bei erhöhten postprandialen Blutzuckerwerten eine Reduktion der Kohlenhydrate vor allem zum Frühstück. Diese Instruktion und Ernährungsberatung ist nicht nur während der aktuellen Schwangerschaft von großer Bedeutung und beinhaltet keine Risiken für Mutter und Kind, sondern betrifft später bei der Prävention von Übergewicht und Diabetes die ganze Familie. Deshalb wurde auch in Kauf genommen, dass mit den neuen Diagnosekriterien etwas mehr Frauen mit einem Gestationsdiabetes diagnostiziert werden.
2. Regelmäßige, für Schwangere gut durchführbare und risikolose *körperliche Betätigung* (Schwimmen, Gehen, Treppensteigen, leichtes Hanteltraining der Arme (Alternative: Bewegungsübungen der Arme mit 1 kg Zucker oder Mehl): Eine erhöhte körperliche Aktivität verbessert die Insulinsensitivität und erhöht die Glukoseaufnahme in die Muskulatur

ohne zusätzliches Insulin und kann daher eine Insulintherapie überflüssig machen. Zusätzlich ist körperliche Aktivität, sofern der intraabdominale Druck nicht erhöht wird, eine sichere Behandlungsform ohne Gefahr von Unterzuckerungen (ohne gleichzeitige Insulintherapie), welche bei allen Frauen während der Schwangerschaft und auch danach empfohlen wird.

3. **Medikamentöse Therapie:** Insulintherapie ist vorderhand noch die Regel und orale Antidiabetika sind in der Organogenese zu vermeiden, wobei Metformin vor allem beim polyzystischen Ovarsyndrom und einigen anderen Studien während der gesamten Schwangerschaftsdauer ohne Probleme eingesetzt wurde.

#### Ernährung

Eine Metanalyse zeigte, dass die verfügbare Evidenz sehr dünn ist und gut durchgeführte Studien fehlen [22]. Dennoch steht am Anfang der GDM-Therapie immer die Ernährungsberatung, um zumindest grobe Fehler, welche Blutzuckerspitzen fördern, eliminiert werden können. Die Ernährung sollte an die Bedürfnisse der Schwangerschaft angepasst werden. Ziel ist eine normale Gewichtszunahme der Mutter und ein normales Wachstum des Föten unter Einhaltung der Blutzucker-Zielwerte [23].

Empfohlen wird eine Verteilung der Nahrungsaufnahme auf 5–6 Mahlzeiten pro Tag: kleines Frühstück (10% der täglichen Kalorienmenge, da im allgemeinen größter Blutzuckeranstieg), Mittagessen (20–30% der Kalorien) und Abendessen (30–40% der Kalorien), zusätzlich 2–3 kleine Zwischenmahlzeiten für die restlichen Kalorien. Der erhöhte Kalorienbedarf im 2. und 3. Trimenon wird meist durch eine reduzierte körperliche Aktivität von schwangeren Frauen kompensiert. Bei

Übergewicht (ab BMI  $> 25$  kg/m<sup>2</sup>) kann eine leichte Kalorienrestriktion empfohlen werden. Eine Kalorienzufuhr unter 1600 kcal ist aber zu vermeiden wegen der Neigung zu Ketose (mögliche nachteilige intellektuelle Entwicklung des Kindes). Eine Kohlenhydratrestriktion auf 35–40% der Kalorien kann angestrebt werden und erleichtert das Erreichen der angestrebten Blutzuckerzielwerte. Bevorzugt werden langsam resorbierbare Kohlenhydrate.

#### Insulintherapie

25% aller Frauen mit GDM brauchen Insulin, wenn die Blutzuckerziele nicht erreicht werden oder das Kind übermäßig an Gewicht und/oder Bauchumfang zunimmt.

Die Indikation zur Insulintherapie (oder oralen antidiabetischen Therapie) wird innerhalb zwei Wochen nach Beginn der konservativen Maßnahmen gestellt. Sollten pro Woche mehr als zwei präprandiale und/oder postprandiale Blutzucker-Werte an mindestens zwei Tagen erhöht sein, wird eine Insulintherapie eingeleitet. Diese sollte individuell gestaltet werden:

1. Verzögerungsinsulin vor dem Schlafen zur Senkung von erhöhten Nüchternblutzuckerspiegeln. Empfohlen wird NPH-Insulin (Insulatard®, Insuman Basal® oder Huminsulin Basal®), es bestehen zur Zeit noch ungenügende Daten betreffend der langwirksamen Analoge Glargine (Lantus®) und Detemir (Levemir®) in der Schwangerschaft.
2. Bolus-Insulin vor den Hauptmahlzeiten, um erhöhte postprandiale Blutzuckerwerte zu vermeiden. Als Bolus-Insulin eignet sich Normalinsulin (Actrapid®) oder besser ein kurzwirksames Insulinanalog wegen der optimierten Abdeckung der postprandialen Blutzucker-Spitzen. Insulin Aspart (Novorapid®) ist für die Schwangerschaft zugelassen [24].

Insulin Lispro (Humalog®) nicht, wird dennoch häufig verwendet weil die Datenlage betreffend Sicherheit es erlaubt [25, 26].

3. Meist wird im Verlauf eine Insulintherapie nach Basis-Bolus-Prinzip notwendig sein.

#### Orale Antidiabetika

Eine kürzlich publizierte Metanalyse [27] untersuchte 1229 Studien mit der Fragestellung von Risiko und Nutzen vor oralen Medikamenten vs. Insulin. Darunter gab es nur vier randomisierte Studien, von welchen zwei (eine amerikanische und eine indische) Insulin vs. Glibenclamid (Daonil®) untersuchte. Die indische Studie umfasste nur 20 Patienten und die amerikanische Studie von *Langer et al.* [28] randomisierte 404 schwangere Frauen zu Glibenclamid versus Insulin. In beiden Gruppen konnte eine ähnliche Wirkung betreffend Blutzucker-Kontrolle erreicht werden (die Wirkung von 10 mg Glibenclamid entsprach ca. 85 E Insulin). Im Weiteren waren die Daten betreffend Makrosomie und perinatalem Outcome ähnlich. Die Autoren folgerten daraus, dass Glibenclamid eine sichere Alternative zur Insulintherapie bei der Behandlung des Gestationsdiabetes sei. Im Gegensatz zu anderen Sulfonylharnstoffen, welche plazentagängig sind, scheint der transplazentare Übertritt von Glibenclamid minimal zu sein. Es muss aber beachtet werden, dass diese Behandlung erst nach der Organogenese eingesetzt wurde. Der Einsatz von Glibenclamid in der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, höchstens als Alternative, falls die Insulintherapie bei unüberwindlichen Schwierigkeiten nicht durchführbar wäre.

Daneben gibt es eine brasilianische Studie, welche 70 Patientinnen zu Metformin (Glucophage®, Metfin®), Acarbose (Glucobay®) oder Insulin randomisierte und die große australisch-

neuseeländische MIG Studie, welche 831 Patienten zu Insulin vs. Metformin randomisierte [29].

Die Resultate betreffend perinatalem Outcome waren in beiden Gruppen ähnlich. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede betreffend Blutzuckerkontrolle und Makrosomie. Die Metforminbehandlung wurde als sicher beurteilt (wurde aber auch hier erst nach der Organogenese eingesetzt). Es muss beachtet werden, dass fast 50 % der Patientinnen unter Metformin im Verlauf zusätzlich Insulin benötigt haben. In einer Metaanalyse betreffend Metformin-Exposition im ersten Trimenon konnte kein erhöhtes Risiko für fetale Missbildungen beobachtet werden. Diese Beobachtungen wurden auch schon in anderen Studien und bei Frauen mit polycystischem Ovarsyndrom (PCOS) gemacht. Auch wenn diese Beobachtungen vielversprechend sind, wird der Einsatz von Metformin zur Behandlung des Gestationsdiabetes höchstens als Alternative zur Insulintherapie in schwierigen Situationen empfohlen.

Es braucht mehr Daten, welche die Wirksamkeit und Sicherheit sowohl von Metformin wie auch von Glibenclamid belegen können, insbesondere was das erste Trimenon anbelangt, und auch postpartale Langzeit Follow-up Daten über die Entwicklung der Kinder. Von 831 Observationsstudien waren nur fünf auswertbar und eine Metanalyse konnte nicht durchgeführt werden [27].

#### Blutzuckermessungen

Um eine optimale Diabeteseinstellung erreichen zu können ist eine regelmäßige Blutzuckermessung bei jeder Therapie unerlässlich:

- Bei Ernährungstherapie: 4× täglich, nüchtern und 3× postprandial (1 oder 2 Stunden nach Ende des Essens). Da bei normal- und übergewichtigen Frauen ohne Gestationsdiabe-

tes der höchste Blutzuckerwert 70 resp. 90 min nach Beginn des Essens gemessen wird (CGMS; [18]) und die Einnahme und Resorption einer Mahlzeit deutlich länger dauert, als das Trinken von 3 dl Glukoselösung, ist es trotz der Verzögerung des Glukoseausgleichs zwischen kapillärem Blut und interstitieller Flüssigkeit wahrscheinlicher, dass das Blutzuckermaximum 60 min nach Ende einer Mahlzeit erreicht wird, als nach Beginn der Mahlzeiteinnahme.

- Bei Insulintherapie: 6–7× täglich, prä- wie auch postprandial (1 oder 2 Stunden nach Ende des Essens) sowie vor der Bettruhe.
- Vom praktischen Standpunkt aus ist der 1-Stunden-Wert überlegen, weil die Datenlage besser ist und weil die Patientinnen weniger vergessen, nach 1 Stunde den Blutzucker zu messen, als nach 2 Stunden.

#### Postpartale Risiken und Management

Frauen mit Gestationsdiabetes haben ein Risiko von 25–50 % [6], in einer kürzlichen Übersichtsarbeit sogar ein bis zu 70 % Risiko, innerhalb 10 Jahren (mehrheitlich in den ersten 5 Jahren) nach Geburt des Kindes einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln [30]. Bis zu 2/3 der Frauen mit Gestationsdiabetes werden bei der nächsten Schwangerschaft erneut einen Gestationsdiabetes entwickeln.

Deshalb wird bei allen Frauen mit Gestationsdiabetes die Durchführung eines OGTT mit 75 g Glukose ca. 6 Wochen nach Geburt empfohlen. Diese Untersuchung muss vor Entlassung festgelegt werden (Termin beim Gynäkologen oder beim Grundversorger). Beim Vorliegen einer normalen Glukosehämoeostase braucht es weiterhin jährlich eine Screening-Untersuchung (Nüchternplasmaglukose oder OGTT). Die Frauen müssen über dieses Risiko aufgeklärt werden sowie über die Bedeutung von Lifestyle-Maßnahmen,

um das Risiko einer späteren Diabetesentwicklung zu reduzieren.

Im weiteren haben Personen, welche in utero einem diabetischen Glukosestoffwechsel exponiert waren, im Verlauf ihres Lebens ein erhöhtes Risiko für Adipositas oder Diabetes [4], was ein weiterer Grund für die strenge optimale Kontrolle des Glukosestoffwechsels während der Schwangerschaft darstellt.

### Schlussfolgerungen

Die diagnostischen Kriterien des Gestationsdiabetes werden kontrovers diskutiert und die HAPO-Studie, von der die Fachleute erwarteten, dass sie Klarheit in Bezug auf die Diagnose bringen würde, war zwar erfolgreich, indem eine so große Studie auf vier Kontinenten durchgeführt werden konnte und man keine großen ethnischen Unterschiede finden konnte. In Bezug auf alle geprüften Parameter konnte eine lineare Risikozunahme beobachtet werden, ohne dass allerdings ein klarer Grenzwert identifiziert werden konnte, bei dem das Risiko für kindliche oder mütterliche Komplikationen stark ansteigen würde und mit dem die Diagnose Gestationsdiabetes eindeutig gestellt werden könnte. Es konnten keine wesentlichen Unterschiede in der Risikozunahme zwischen Nüchternblutzuckerwerte und ein bzw. zwei Stunden Werte nach einem OGTT festgestellt werden. Die Prävalenz hängt folglich stark von den diagnostischen Kriterien ab. Mit den gängigen Kriterien (ADA und WHO) wurde geschätzt, dass 5–10% aller Schwangeren einen Gestationsdiabetes aufweisen. Viele Studien konnten eindeutig zeigen, dass das Risiko für Makrosomie, Präeklampsie, perinatale Komplikationen und Sektiorate oder kindliche Mortalität (bei Nüchternplasmaglukose  $> 5.8$  mM [29]) stark

vom Grad der Blutzuckereinstellung abhängt. Auch das Risiko für spätere Adipositas des Kindes und Typ 2 Diabetes ist beim Gestationsdiabetes stark erhöht. Die 6. internationale Konsensus-Konferenz für Gestationsdiabetes hat sich für diagnostische Grenzwerte entschieden, bei welchen das Makrosomierisiko um 75% erhöht ist ( $\text{NPG} \geq 5.1$  mM, 1 h Werte  $\geq 10.0$  mM und 2 h Werte  $\geq 8.5$  mM).

Falls die empfohlenen Blutzuckerziele ( $\text{NPG} < 5.3$  mM, 1 h postprandial  $< 8.0$  mM und 2 h postprandial  $< 7.0$  mM) unter Ernährungstherapie und körperlicher Aktivität nicht erreicht werden oder der Fötus zu stark wächst (Zunahme des Bauchumfangs im Ultraschall, vor allem bei Frauen mit einem BMI  $> 30$  [31]) brauchen ca. 25% dieser Frauen eine Insulintherapie. Falls die Instruktion bezüglich Insulininjektion nicht möglich ist, stellt Metformin eine Alternative zur Insulintherapie dar, wobei fast 50% der Frauen mit ungenügenden Blutzuckerwerten unter Metformin auf Insulin umgestellt werden müssen. Bei einer Glibenclamid-Therapie – als zweite Alternative zur Insulintherapie – sind zwar das Geburtsgewicht und neonatale Hypoglykämien gleich häufig wie bei Insulintherapie, aber die mütterliche Hypoglykämierate ist mit 4 vs. 20% bei Insulintherapie deutlich niedriger. Nur 4% der Patientinnen mussten auf eine Insulintherapie umgestellt werden. Die Therapie mit Glibenclamid ist bei uns nicht zugelassen und sollte die absolute Ausnahme bei schwerwiegenden Problemen mit der Insulintherapie sein. 6–8 Wochen nach der Geburt sollte ein fester Termin vereinbart werden und erneut ein OGTT durchgeführt werden, um Frauen zu identifizieren, welche einen persistierenden Diabetes nach Schwangerschaft haben (Typ 1, Typ 2, Diabetes Sonderform).

Die vorliegende Arbeit, welche im Auftrag der SGED verfasst wurde, versuch-

te den Anspruch zu erfüllen, den Stand der Forschung in Bezug auf Diagnostik und Zielwerte zusammenzufassen und Vorschläge für das gesamte Gebiet der Schweiz (und Gesundheitssystemen mit ähnlicher Struktur) zu unterbreiten.

### *New insights into diagnosis and management of gestational diabetes mellitus: Recommendations of the Swiss Society for Endocrinology and Diabetes*

*Physiology and current knowledge about gestational diabetes which led to the adoption of new diagnostic criterias and blood glucose target levels during pregnancy by the Swiss Society for Endocrinology and Diabetes are reviewed.*

*The 6th International Workshop Conference on Gestational Diabetes mellitus in Pasedena (2008) defined new diagnostic criteria based on the results of the HAPO-Trial. These criteria were during the ADA congress in New Orleans in 2009 presented. According to the new criteria there is no need for screening, but all pregnant women have to be tested with a 75 g oral glucose tolerance test between the 24th and 28th week of pregnancy. The new diagnostic values are very similar to the ones previously adopted by the ADA with the exception that only one out of three values has to be elevated in order to make the diagnosis of gestational diabetes. Due to this important difference it is very likely that gestational diabetes will be diagnosed more frequently in the future. The diagnostic criteria are: Fasting plasma glucose  $\geq 5.1$  mmol/l, 1-hour value*



*≥ 10.0 mmol/l or 2-hour value ≥ 8.5 mmol/l. Based on current knowledge and randomized trials it is much more difficult to define glucose target levels during pregnancy. This difficulty has led to many different recommendations issued by diabetes societies. The Swiss Society of Endocrinology and Diabetes follows the arguments of the International Diabetes Federation (IDF) that self-blood glucose monitoring itself lacks precision and that there are very few randomized trials. Therefore, the target levels have to be easy to remember and might be slightly different in mmol/l or mg/dl. The Swiss Society for Endocrinology and Diabetes adopts the tentative target values of the IDF with fasting plasma glucose values < 5.3 mM and 1- and 2-hour postprandial (after the end of the meal) values of < 8.0 and 7.0 mmol/l, respectively.*

*The last part of these recommendations deals with the therapeutic options during pregnancy (nutrition, physical exercise and pharmaceutical treatment). If despite lifestyle changes the target values are not met, approximately 25% of patients have to be treated pharmaceutically. Insulin therapy is still the preferred treatment option, but metformin (and as an exception glibenclamide) can be used, if there are major hurdles for the initiation of insulin therapy.*

## Literatur

1. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 10.2337/dc09-S062. Diabetes Care 32: S62–67, 2009.
2. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zoupas C: Summary and Recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. 10.2337/dc07-s225. Diabetes Care 30: S251–260, 2007.
3. Harder T, Rodekamp E, Schellong K, Dudenhausen JW, Plagemann A: Birth Weight and Subsequent Risk of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. 10.1093/aje/kwk071. Am. J. Epidemiol. 165: 849–857, 2007.
4. Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, Mullen JA, Charles M-A, Pettitt DJ: Childhood Obesity and Metabolic Imprinting: The ongoing effects of maternal hyperglycemia. 10.2337/dc06–2361. Diabetes Care 30: 2287–2292, 2007.
5. Joffe GM, Esterlitz JR, Levine RJ, Clemens JD, Ewell MG, Sibai BM, Catalano PM: The relationship between abnormal glucose tolerance and hypertensive disorders of pregnancy in healthy nulliparous women. Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group. 179: 1032–1037, 1998.
6. Kjos SL, Buchanan TA: Gestational diabetes mellitus. 341: 1749–1756, 1999.
7. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, Kenshole AB, Ritchie JW, Farine D, Cohen HR, McArthur K, Holzapfel S, Biringer A, et al: Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. 173: 146–156, 1995.
8. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EMJ: Gestational diabetes: The consequences of not treating. American Journal of Obstetrics and Gynecology 192: 989–997, 2005.
9. Schaefer UM, Songster G, Xiang A, Berkowitz K, Buchanan TA, Kjos SL: Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy. 177: 1165–1171, 1997.
10. Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang A, Songster G, Montoro M, Kjos SL: Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. 182: 313–320, 2000.
11. Greene MF, Hare JW, Cloherty JP, Benacerraf BR, Soeldner JS: First-trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. 39: 225–231, 1989.
12. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, the Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group: Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. 10.1056/NEJMoa042973. N Engl J Med 352: 2477–2486, 2005.
13. Perucchini D, Fischer U, Spinass GA, Huch A, Huch R, Lehmann R: Fasting plasma glucose to screen for gestational diabetes mellitus: A population based study. Brit. Med. J. 318: 812–815, 1999.
14. Agarwal MM, Dhatt GS: Fasting plasma glucose as a screening test for gestational diabetes. Arch Gynecol Obstet 275: 81–87, 2007.
15. Kilpatrick ES, Maylor PW, Keevil BG: Biological variation of glycated hemoglobin. Implications for diabetes screening and monitoring. 21: 261–264, 1998.
16. The HAPO Study Cooperative Research Group: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. 10.1056/NEJMoa0707943. N Engl J Med 358: 1991–2002, 2008.



17. Langer O, Mazze R: The relationship between large-for gestational age infants and glycemic control in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 159: 1478 – 1483, 1988.
18. Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O: Diurnal glycemic profile in obese and normal weight nondiabetic pregnant women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 191: 949 – 953, 2004.
19. De Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, Evans AT: Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy [see comments]. 333: 1237 – 1241, 1995.
20. Combs C, Gunderson E, Kitzmiller J, Gavin L, Main E: Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. 10.2337/diacare.15.10.1251. *Diabetes Care* 15: 1251 – 1257, 1992.
21. Jovanovic PL, Peterson CM, Reed GF, Metzger BE, Mills JL, Knopp RH, Aarons JH: Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. *The National Institute of Child Health and Human Development--Diabetes in Early Pregnancy Study*. 164:103 – 111, 1991.
22. A. Dornhorst GF: The principles of dietary management of gestational diabetes: reflection on current evidence. *Journal of Human Nutrition & Dietetics* 15: 145 – 156, 2002.
23. Reader DM: Medical Nutrition Therapy and Lifestyle Interventions. 10.2337/dc07-s214. *Diabetes Care* 30: S188 – 193, 2007.
24. Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, Heller S, McCance D, Duran S, Bellaire S, Raben A, on behalf of the Insulin Aspart Pregnancy Study Group: Maternal Glycemic Control and Hypoglycemia in Type 1 Diabetic Pregnancy: A randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. 10.2337/dc06 – 1887. *Diabetes Care* 30: 771 – 776, 2007.
25. Bhattacharyya A, Brown S, Hughes S, Vice PA: Insulin lispro and regular insulin in pregnancy. 10.1093/qjmed/94.5.255. *QJM* 94: 255 – 260, 2001.
26. Masson E. A. JEP, Brash P. D., Baxter M., Caldwell G., Gallen I. W., Price P. A., Vice P. A., Walker J. D., Lindow S. W.: Pregnancy outcome in Type 1 diabetes mellitus treated with insulin lispro (Humalog). *Diabetic Medicine* 20: 46 – 50, 2003.
27. Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, Neale D, Wilson L, Bass E: Benefits and Risks of Oral Diabetes Agents Compared With Insulin in Women With Gestational Diabetes: A Systematic Review. *Obstetrics & Gynecology* 113: 193 – 205 110.1097/AOG.1090b1013e318190a318459, 2009.
28. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O: A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus [see comments]. 343: 1134 – 1138, 2000.
29. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP, the MiG Trial Investigators: Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. 10.1056/NEJMoa0707193. *N Engl J Med* 358: 2003 – 2015, 2008.
30. Kim C, Newton KM, Knopp RH: Gestational Diabetes and the Incidence of Type 2 Diabetes: A systematic review. 10.2337/diacare.25.10.1862. *Diabetes Care* 25: 1862 – 1868, 2002.
31. Langer O, Yogev Y, Xenakis EMJ, Brustman L: Overweight and obese in gestational diabetes: The impact on pregnancy outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 192: 1768 – 1776, 2005.

#### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Roger Lehmann  
Klinik für Endokrinologie,  
Diabetologie und klinische Ernährung  
Universitätsspital Zürich  
Rämistrasse 100  
CH - 8091 Zürich

Roger.Lehmann@usz.ch